

氏 名	引 間 理 恵
学位(専攻分野の名称)	博 士 (皮膚科学)
学 位 記 番 号	乙 第 899 号
学 位 授 与 の 日 付	平成 26 年 10 月 20 日
学 位 論 文 題 目	口唇荒れの生理学的定義とリップケアに関する研究
論 文 審 査 委 員	主査 教 授・博士(農学) 大 石 祐 一 教 授・博士(農学) 服 部 一 夫 水産学博士 小 玉 修 嗣* 博士(薬学) 正 木 仁**

論文内容の要旨

ヒトの口唇は赤く、縦皺が存在し、他の哺乳類には見られない特有な特徴を有している。そして口唇は顔の中央に位置することから、美容上重要な部位である。また摂食機能、発話機能を持ち、生命の維持、他者とのコミュニケーションにおいても重要な役割を果たしている。つまり口唇はヒトにとって欠かせない部位であり、口唇を健やかに美しく維持させることは非常に大切である。ところが、口唇の荒れに悩んでいる女性が非常に多いものの、口唇荒れに対するリップケア法は、乾燥を防ぎ、潤いを保つといった「保湿」が一般的である。しかしながら、このような方法は一過性であり、口唇性状を改善し、維持させる本質的なリップケアが期待されるところである。口唇荒れに関する研究は少なく、症状の特徴や荒れの原因に関しては不明な点が多い。よって、口唇荒れ改善につながる研究への期待は大きいと考える。そこで口唇荒れに伴う性状変化を確認し、その特徴から口唇荒れの要因を見つけ、それに対応した改善法を提案することを本研究の目的とした。本目的を達成するために、①口唇荒れの症状及び荒れに伴う性状変化②口唇の表面形態の特徴と口唇荒れとの関連性③口唇落屑メカニズムに基づいたリップケア方法の提案、の手順で進めた。

まず口唇荒れの症状および特徴を把握すること、そして口唇荒れの指標となるパラメータを見つけることを目的に、荒れを自覚する女性の口唇を皮膚科医が診断した。乾燥、亀裂などの12の臨床所見を診断したのち、自他覚的所見を総合的に判断して全般的重症度を判定した。臨床所見及び全般的重症度を0:なし, 1:軽度, 2:中等度, 3:重度の4段階に分類した。また同時に各種皮膚生理パラメータ測定を実施した。

その結果、①口唇の乾燥、鱗屑、縦皺が発生するなど角層レベルの症状が初期の段階で発生すること、そして②重症になると深部の症状と考えられる紅斑、亀裂、疼痛などの症状が発生することを確認した。また各種皮膚生理パラメータ測定値と口唇荒れの程度との関係について検討を行った結果、全般的重症度の程度が進むにつれて柔軟性が低下した。つまり「口唇の硬化」が荒れの状態を解明するうえで重要なポイントとなると示唆された。また軽度の段階から認められる乾燥や鱗屑は柔軟性、角層水分量、そして中等度以上で認められる亀裂や紅斑の症状と有核細胞数との間に対応が認められた。このことから、柔軟性及び角層水分量は比較的軽度な荒れのパラメータになりうること、有核細胞数は比較的重度の全般的重症度のパラメータになることが判明した。今後はこれらのパラメータを用いて口唇荒れの程度を把握することが可能になると考えられた。

次に荒れと口唇表面形態との関連について検討を行った。上下口唇部表面形態のレプリカを採取し、その特徴を把握した。次に表面形態の特徴と口唇荒れの程度および口唇の皮膚生理機能を測定し、相互の関連性を検討した。

まず口唇の表面形態レプリカを拡大観察した結果、上下口唇部とも皺の形態は明らかに皮膚の皮溝とは異なっていた。上下口唇部は縦皺を中心とした多数の皺が存在し、下口唇部では部位差、個人差が認められた。また皺と皺の間に連続的に存在する深さ20~26 μm 、幅200~400 μm の凹状形態を確認した。この形態は皺及び皮膚の皮丘、皮溝で構成されているキメとは異なる形状であった。この凹状形態は連続的に存在、あるいは消失しているなど個人差が認められた。

* 東海大学理学部化学科 教授

** 東京工科大学応用生物学部 教授

そこで個人差が認められた下口唇部の縦皺及び凹状形態の有無と荒れの程度との関係について確認した。その結果、縦皺の深さ及び間隔と荒れの程度とは関連性が認められなかった。一方、凹状形態と荒れとの関係について検討した結果、荒れの程度が進むにつれて消失していることが判明した。また、口唇荒れの客観的パラメータである柔軟性、角層水分量と関連することも確認した。このように口唇荒れに伴い凹状形態が変化することから、この凹状形態は皮膚という「キメ」と同じ性質をもっていることが示唆された。よって、この形態を「口唇のキメ」と命名した。

以上のように、口唇表面形態と口唇荒れについて検討し、凹状形態「口唇のキメ」は健全な口唇表面にかかせないものであることを見出した。一方で口唇は角層が薄く細胞の滞留時間が短いことから、角層最表層には皮膚と同様な性質をもった角質細胞に覆われていない可能性が考えられた。そこで角質細胞の成熟、剥離過程と口唇性状との関連をみることにした。

まず口唇の角質細胞表面を観察し、その特徴及び剥離過程を推察した。走査電子顕微鏡でテープストリッピングした正常な口唇角質細胞表面を観察した結果、細胞裏面には微絨毛様突起が、表には溝状構造が観察された。これらの細胞形態は皮膚においてはアトピー性皮膚炎など角化が異常に亢進された皮膚において確認される形態であり、正常な皮膚のそれとは異なっていた。また荒れた口唇の角質細胞表面は正常な口唇と比較して平坦な形態であった。また荒れの程度とともにターンオーバーの指標である細胞面積が増加する傾向であった。これらのことから、荒れた口唇は、角層の堆積を伴った落屑異常が起きていると考えられた。

そこで、皮膚の角層落屑に関与すると考えられている落屑調節酵素、カテプシンD様酵素（CD）及びキモトリプシン様酵素（SCCE）の口唇部での活性をまず検討した。その結果、口唇部でもCD、SCCEとも活性があ

ることを確認した。さらに荒れに伴いCD活性のみが低下することを確認した。このことから荒れた口唇部で落屑がうまく行われていない理由としてCDの活性の低下が考えられた。また荒れた口唇は角層水分量も低い。角層中におけるCD活性は、角層中の水分量に大きく影響を受ける。そのため、軽度な口唇荒れでは水分量の低下が、そして重度の口唇荒れでは水分量の低下に加えて酵素自体の量の低下が、落屑の異常を引き起こす原因であると考えられた。

次にCD活性を高める素材を探索した。口唇は口腔の入り口であることから、口唇に塗布する化粧品は食品由来の原料を採用することが望ましい。そこで荒れを改善する素材探索には食品由来のエキスをを用いてスクリーニングした。結果、アプリコットエキ스가CD活性を上昇させる効果が高く、これらを実際に口唇部に連用塗布することにより口唇荒れが改善されることを確認した。これらの結果は、口唇荒れにおける落屑異常はCD活性の低下が一因であることを裏付けた。

以上のことから、乾燥や落屑を伴った荒れた口唇は角層最外層において落屑がうまく行われていないことが判明した。このような口唇荒れに対しては、保湿だけでなくCDの活性を高めるといった角層ケアが有効であることを本研究で明らかにした。そしてCD活性を高める素材としてアプリコットエキ스가有効であることを見出した。

今後の研究課題はアプリコットエキ스가口唇荒れ改善になぜ有効なのかを明らかにすべく、アプリコットエキスを単離し、カテプシンD様酵素の産生促進メカニズムの解明することである。また口唇荒れは体調の変化によっても引き起こされることから、体調を左右する食生活は口唇荒れに十分関連していると思われる。口唇を健康に保つうえで、食品、栄養の観点でも研究を進めていきたい。

審査報告概要

口唇の構造、口唇荒れの症状の特徴について検討し、その改善法を見出すことを目的とした。口唇荒れの重症度、また、口唇の縦皺間の凹部数と口唇荒れとの間に負の相関性があることを明らかにした。通常的口唇角層は表面に溝状構造、裏面は多数の微絨毛突起が認められ、皮膚とは異なる構造であること、さらに口唇荒れの重症度が高くなるにつれ、裏面の微絨毛突起は少なくなるこ

とを見出した。この結果は口唇の落屑の不十分が原因と考え、口唇荒れには落屑異常が起きていると考えた。皮膚の落屑に関わるカテプシンD活性低下が口唇荒れでも見られること、さらには、カテプシンD活性を上昇させる食品素材としてアプリコットエキスがあることを明らかにした。口唇はヒトにしか存在せず、モデル動物などがいないため、口唇の研究は少ない。本研究は、口唇

の構造を解明し、口唇荒れの生理学的定義を定めたことに大きな価値がある。さらにこれらのことから明らかにされていない口唇の代謝メカニズム解明にも大きな寄与

をするものである。

よって、審査員一同は博士（皮膚科学）の学位を授与する価値があると判断した。